

Любовь Ивановна Короленкова¹, Валерия Дмитриевна Ермилова²

ВОВЛЕЧЕННОСТЬ ЭНДОЦЕРВИКАЛЬНЫХ КРИПТ КАК НЕГАТИВНЫЙ ФАКТОР ПРОГНОЗА ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ И МИКРОИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

¹ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение амбулаторных методов диагностики и лечения (поликлиника) НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское ш., д. 24)

² Д. м. н., ведущий научный сотрудник, отдел патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское ш., д. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, отделение амбулаторных методов диагностики и лечения (поликлиника), Короленкова Любовь Ивановна; e-mail: l.korolenkova@mail.ru

На основании оценки данных о 642 больных с CIN1—3/CIS и микроинвазивным раком шейки матки отмечена высокая частота вовлечения крипт ($76,2 \pm 1,7\%$) и показана прямая и взаимная ее зависимость от степени повреждения эпителия, возраста больных, длительности персистенции вируса папилломы человека. Определена информативность кольпоскопии в диагностике вовлеченности крипт, отмечены высокая прогностическая ценность положительного результата ($91,5 \pm 1,9\%$), невысокие чувствительность и прогностическая ценность отрицательного результата ($64,8 \pm 2,8$ и $46,2 \pm 3,6\%$ соответственно). Исследована глубина вовлеченности крипт (от 1 до 5 мм — в 93,7%, более 6 мм — в 6,3% случаев). Вовлеченность крипт послужила причиной занижения степени неоплазии в материале, полученном при предварительной эксцизии, неполного иссечения неоплазированного эпителия при LLETZ и конизациях (в $66,0 \pm 3,8$ и $3,1 \pm 0,8\%$ случаев соответственно). Предложено при кольпоскопических признаках вовлеченности крипт и выявлении CIN2 в биоптате избегать деструкции, а у больных старше 35 лет с неполно видимой зоной трансформации — отдавать предпочтение конизации вместо петлевой эксцизии. Поражение эндоцервикальных крипт является важным негативным фактором прогноза CIN2—3/CIS и микроинвазивного рака, так как от глубины и расположения повреждений зависит радикальность органосохраняющих операций, выполняемых при этих заболеваниях.

Ключевые слова: CIN, микроинвазивный рак шейки матки, крипты, конизация, LLETZ.

Предрак шейки матки — цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN) — инициируются вирусами папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР) и прогрессируют до инвазивного рака на фоне персистирующей ВПЧ-инфекции.

CIN условно делят на 3 степени тяжести: CIN1, или слабую дисплазию, CIN 2, или умеренную дисплазию, и CIN3, объединяющую тяжелую дисплазию и преинвазивный рак (carcinoma in situ, CIS), за которыми следует инвазивный процесс.

Некоторые морфологические и возрастные особенности строения шейки матки важны для понимания процесса канцерогенеза, течения и прогноза заболевания. ВПЧ ВКР использует для цикла жизнедеятельности естественный пролиферативный потенциал переходной зоны и зоны трансформации шейки матки с ее метапла-

стическими процессами замещения однорядного цилиндрического эпителия многослойным плоским. Канал шейки матки, покрытый цилиндрическим эпителием, имеет целый ряд продольных складок с ветвлением к периферии, которые создают многочисленные ложные железы или крипты глубиной от 1—2 до 12 мм. В толще шейки они создают сложную структуру, называемую «древом жизни». Эктопированная часть однорядного цилиндрического эпителия канала, часто называемая врачами «псевдоэрозией», также имеет многочисленные ворсинки и складки (крипты). В процессе естественного замещения эктопированного эпителия метапластическим многослойным плоским на их месте возникают отверстия, напоминающие протоки желез — устья крипт.

ВПЧ поражает полипотентные стволовые клетки переходной зоны под цилиндрическим эпителием эктопии и крипт с формированием аномальной зоны трансформации с участками CIN, в том числе в криптах. Еще в 1961 г. С. F. Fluhmann наблюдал поражение крипт у 75% боль-

ных с CIN3 [1]. Ряд авторов отмечают, что вовлечение эндоцервикальных крипт в неопластический процесс ухудшает прогноз заболевания [2—4].

Вовлеченность канала и крипт оценивается морфологически по операционному материалу. Наиболее частые вмешательства при тяжелых эпителиальных повреждениях — более поверхностная петлевая эксцизия зоны трансформации (large loop excision of the transformation zone, LLETZ) полукруглой петлей-электродом и конизация, глубина которых составляет 7 и 15—25 мм соответственно. Однако конизация не всегда дает полный лечебный эффект за счет сохранения нерезецированных участков неоплазированного эпителия в остатке шейки матки, в первую очередь в криптах [5]. Вероятность неполного излечения или рецидива заболевания после конизации составляет, по данным разных авторов, 5—28,8% [2; 3; 6; 7]. Представляется, что вовлеченность крипт может усложнять диагностику эпителиальных повреждений и быть причиной неэффективности их лечения.

В связи с изложенным цель исследования состояла в оценке клинических проявлений вовлеченности цервикальных крипт в неопластический процесс, информативности кольпоскопии в ее диагностике, определении частоты и влияния поражения крипт на течение, прогноз и результативность лечения CIN1—3/CIS и микроинвазивного рака шейки матки (РШМ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 642 больные с CIN1—3/CIS и микроинвазивным РШМ, лечившиеся и наблюдавшиеся в РОНЦ им. Н. Н. Блохина с 2005 по июль 2011 г., у которых была возможность морфологически оценить вовлеченность цервикальных крипт в материале петлевой эксцизии зоны трансформации, конизации, разных вариантов ампутации шейки матки и гистерэктомий. Исключены случаи с верификацией процесса по материалу ограниченных биопсий (преимущественно CIN1—2) и фрагментацией материала, когда оценка состояния крипт была невозможна. Всем больным проводили следующее обследование: расширенная кольпоскопия с видеорегистрацией кольпоскопической картины в рабочей видеостанции гинеколога с кольпоскопом «3MV» («Leisegang», Германия) и программным обеспечением «Leisecap», цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса и ВПЧ-тестирование методами полимеразной цепной реакции с типированием вируса и гибридного захвата («Hybrid Capture 2», «HC2») («Digene», «Qiagen, Inc», Гейтхедсбург) с определением вирусной нагрузки. У всех больных диагноз был гистологически верифицирован и препараты пересмотрены.

У всех больных с видимой зоной трансформации и площадью поражения более 10% эктоцервикса изучены кольпоскопические признаки, позволяющие предположить поражение крипт, и оценена информативность кольпоскопии.

Проведено сравнение эффективности диагностической и лечебной эксцизии по материалу последующей конизации у 156 больных в зависимости от вовлеченности крипт.

Изучены отдаленные результаты лечения у 416 пациенток после конизации, которые не были дополнительно

оперированы и наблюдались в дальнейшем с полноценным обследованием на протяжении от 11 до 62 мес.

Анализировали зависимость частоты вовлечения крипт от степени неоплазии, возраста пациенток и максимально возможного периода персистенции ВПЧ ВКР. На морфологическом материале оценены также глубина поражения крипт неопластическим процессом и расположение их по отношению к эктоцервиксу.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью программы «Biostat». Достоверность различий определяли с помощью критерия χ^2 . Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Соотношение степени неоплазии эпителия и вовлеченности крипт представлено в табл. 1. Имеется прямая корреляция между степенью неопластического процесса и частотой вовлечения крипт. При CIN1—2 вовлеченность крипт встречается статистически значимо реже, чем при CIN3, преинвазивном и микроинвазивном РШМ ($p < 0,0001$).

Кольпоскопическая диагностика поражения крипт сводилась к оценке состояния их устьев. У 388 пациенток проведена видеорегистрация исследования, условия кольпоскопии были удовлетворительными и было возможно оценить состояние устьев крипт, обозначаемых в литературе термином «открытые протоки желез». Поражение крипт при кольпоскопии заподозрено у 211 из 388 пациенток. По данным гистологического исследования поражение крипт было выявлено у 298 из 388 больных, не подтверждено у 18 из 211 больных, у которых оно было заподозрено. Чувствительность кольпоскопии для диагностики поражения крипт на фоне CIN составила $64,8 \pm 2,8\%$, прогностическая ценность положительного результата — $91,5 \pm 1,9\%$, отрицательного результата — $46,2 \pm 3,6\%$. В случае изолированного поражения крипт отмечалось утолщение ацетобелого эпителия вокруг входов в крипты (рис. 1, А). При хорошей видимости зоны трансформации поражения крипт часто обнаруживались в виде погружения ацетобелого эпителия в устья на фоне грубой мозаики и пунктуации (рис. 1, Б) или пластов толстого ацетобелого эпителия (рис. 1, В). У 7% больных устья крипт были щелевидно растянуты неоплазированным эпителием.

Из 416 больных, которым была выполнена конизация, вовлеченность крипт отмечена у 299 ($71,9 \pm 2,2\%$). Неполное излечение обнаружено у 13 ($3,1 \pm 0,8\%$) пациенток и только в группе с вовлеченностью крипт. В группе без вовлеченности крипт у 117 ($28,1 \pm 2,2\%$) пациенток рецидивов не выявлено. Различия по частоте неполного излечения между группами статистически значимо ($p < 0,05$).

Зависимость частоты вовлечения крипт от возраста женщин представлена в табл. 2 и 3. Очевидный резкий подъем частоты вовлечения крипт приходится на возраст 30 лет (см. табл. 2), а статистически значимые различия показателя отмечены между группами больных моложе и старше 30 лет (см. табл. 3).

Средняя длительность максимально возможной персистенции ВПЧ от начала половой жизни до выявления заболевания у пациенток с вовлеченностью крипт



Рисунок 1. Кольпофотограммы при CIN3/CIS.

А. Грубый толстый ацетобелый эпителий в устьях множества крипт у больной Б., 29 лет. **Б.** Грубый ацетобелый эпителий, погружающийся во множество крипт, на фоне пунктуации и мозаики у больной Е., 36 лет. **В.** Крипты различной формы, в том числе щелевидные, на фоне пластов ацетобелого эпителия у больной Б., 35 лет.

составила $14,1 \pm 1,6$ года, без вовлеченности крипт — $7,2 \pm 2,3$ года ($p < 0,05$).

При исследовании глубины поражения крипт на гистологических срезах в 59,1% случаев глубина составила от 1 до 2 мм, в 14,2% — от 2,1 до 3 мм, в 12% — от 3,1 до 4 мм, в 8,4% — от 4,1 до 6 мм, в 6,3% — от 6,1 до 12 мм (в кистозно расширенных криптах). При этом глубина расположения вовлеченных крипт в толще шейки матки от эктоцервикса составила от 1 до 29 мм.

Отдельно следует отметить, что у 6 пациенток неоплазированный эпителий располагался исключительно в криптах (у 4 — с CIN 3/CIS, у 2 — с микрокарциномой IA1стадии с инвазией через базальную мембрану крипты). Все больные с аномальными мазками были старше 33 лет (33—61 год), у них имелись скрытая внутри цервикального канала зона трансформации и объективные

трудности при постановке диагноза из-за отсутствия неоплазии в предшествующих конизации биоптатах и соскобах.

Из 156 больных с тяжелыми неоплазиями, которым сначала с целью морфологической верификации была выполнена менее глубокая петлевая эксцизия, а затем с лечебной целью — конизация, у 125 отмечена вовлеченность крипт. У 103 ($66,0 \pm 3,8\%$ от 156 и $82,4 \pm 3,4\%$ от 125) пациенток в удаленном конусе обнаружена неоплазия — у 101 CIN1—3/CIS и у 2 — микрокарцинома. Крипты были вовлечены у всех 103 больных, не полностью излеченных после LLETZ, и только у 22 ($41,5 \pm 6,8\%$; $p < 0,001$) из 53 больных, у которых в удаленном конусе не было выявлено неоплазии. У всех 103 не полностью излеченных пациенток после петлевой эксцизии имелась частично или целиком скрытая зона трансформации; они были старше

Таблица 1

Степень неоплазии эпителия и вовлеченность крипт по данным исследования морфологического материала больных предраком и микроинвазивным РШМ

Степень повреждения	Всего	Вовлеченность крипт ^а	
		есть	нет
CIN1	13	4 (30,8 ± 12,8)	9 (69,2 ± 12,8)
CIN2	41	13 (31,7 ± 7,3)	28 (68,3 ± 7,3)
CIN3	453	338 (74,6 ± 2)	115 (25,4 ± 2)
Тяжелая дисплазия	189	114 (60,3 ± 3,6)	75 (39,7 ± 3,6)
CIS	264	224 (84,8 ± 2,2)	40 (15,2 ± 2,2)
Микрокарцинома			
Стадия IA1	103	102 (99,0 ± 1,0)	1 (1,0 ± 1,0)
Стадия IA2	32	32 (100)	0
Всего	642	489	153

^а Представлены абсолютные значения, в скобках — доля больных со стандартной ошибкой доли, выраженные в процентах.

32 лет, а 99 из них — старше 35 лет. У 23 (14,7 ± 2,8%) из 156 больных отмечена недооценка степени неоплазии по материалу петлевой эксцизии — в конусе выявлена более тяжелая степень повреждений, а у 2 — микроинвазивный РШМ, не диагностированный в материале LLETZ. Поражения большей степени находились за пределами изъятых при петлевой эксцизии участка зоны трансформации, в цервикальном канале и прилежащих криптах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Частота поражения крипт неопластическим процессом у больных с CIN1—3/CIS и микроинвазивным РШМ высока — почти у $2/3$ больных моложе 30 лет и более чем у $3/4$ больных старше 30 имеется вовлеченность крипт. Вероятно, это связано с тем, что в условиях ВПЧ-инфекции ВКР стволовые клетки под цилиндрическим эпителием эктопии и ее крипт, а затем — канала и эндоцервикальных крипт также подвергаются плоскоклеточной метаплазии с чрезмерной несанкционированной пролиферативной активностью и развитием CIN. В первую очередь поражаются устья крипт как наиболее доступные ВПЧ, а затем и более глубокие их участки. Крипты, таким образом, представляют собой часть зоны трансформации, и процессы метаплазии в них на фоне ВПЧ ВКР также чреватые развитием CIN.

Чем выше степень неоплазии, тем больше вероятность поражения крипт.

Выявлена также зависимость частоты вовлечения крипт от возраста. У больных старше 30 лет вовлечен-

ность крипт была статистически значимо выше, чем у больных моложе 30 лет, причем различий по частоте поражения крипт между последующими возрастными декадами не наблюдалось. Это можно объяснить тем, что фактическая вовлеченность крипт (без учета глубины их поражения) формируется в возрасте 30—35 лет, в периоде максимальной активности метапластических процессов и формирования зоны трансформации.

Проведенные исследования показали, что частота и глубина поражения крипт прямо пропорциональны предполагаемому сроку персистенции ВПЧ ВКР и возрасту больной. Следует отметить, что чем больше срок персистенции ВПЧ и возраст больной CIN2—3, тем глубже нужно выполнять эксцизию зоны трансформации (вплоть до конизации) и тем реже следует прибегать к деструкции шейки матки, даже при CIN1—2.

Обнаружена прямая корреляция между степенью неопластического процесса и частотой вовлечения крипт. У $3/4$ больных с CIN3/CIS и у всех больных микрокарциномой неоплазия распространялась на эндоцервикальные крипты. Лишь у $1/3$ больных с CIN2, подвергнутых эксцизии, отмечена вовлеченность крипт, но именно у этих пациенток дозволённые деструктивные методы лечения (лазеровапоризация, радиоволновая или криодеструкция) в случае применения могли оказаться недостаточными из-за глубины распространения процесса по криптам.

Даже при удовлетворительных условиях кольпоскопии следует отметить относительно невысокую чувствительность метода для диагностики поражения крипт на фоне CIN (64,8 ± 2,8%) и прогностическую ценность отрицательного результата (46,2 ± 3,6%) — отсутствие кольпоскопических признаков поражения «протоков желез» у каждой второй больной не позволяет исключить вовлеченность крипт. В то же время прогностическая ценность положительного результата высока (91,5 ± 1,9%), поэтому поражение крипт, определенное кольпоскопически,

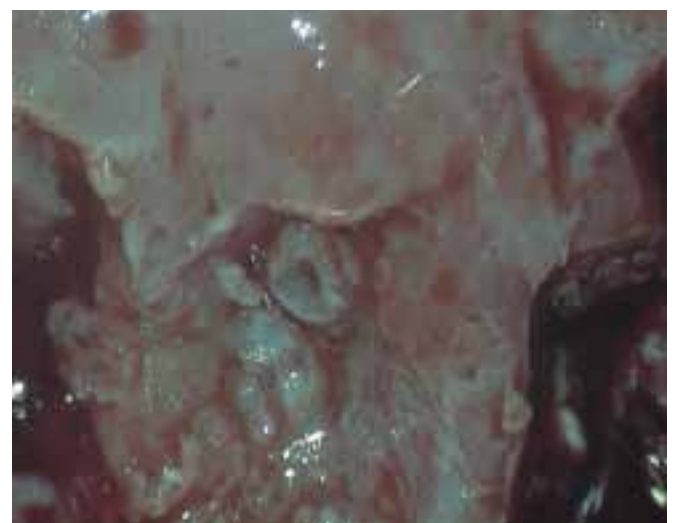


Рисунок 2. Кольпоскопия после эксцизии CIN3/CIS на глубину 10 мм с распространением неоплазированной эпителии по частично резецированной крипте на большую глубину.

Таблица 2

Вовлеченность крипт в зависимости от возраста больных^а

Возраст, годы	Число больных	Средний возраст, годы	Вовлеченность крипт ^б	
			есть	нет
Моложе 30	193	26,8 ± 2,6	129 (66,8 ± 3,4)	64 (33,2 ± 3,4)
31—40	234	35,2 ± 2,8	189 (80,8 ± 2,6)	45 (19,2 ± 2,6)
41—50	129	44,6 ± 2,2	101 (78,3 ± 3,6)	28 (21,7 ± 3,6)
Старше 51	86	59,3 ± 7,1	70 (81,4 ± 4,2)	16 (18,6 ± 4,2)
Всего	642	37,9 ± 11,0	489 (76,2 ± 1,7)	153 (23,8 ± 1,7)

^а Различия между группами больных 31—40 и 41—50 лет статистически незначимы, а между группами больных моложе 30 лет и 31—40 лет высоко статистически значимы ($p < 0,0001$).

^б Представлены абсолютные значения, в скобках — доля больных со стандартной ошибкой доли, выраженные в процентах.

необходимо учитывать при выборе метода лечения. При CIN2 с признаками вставания в крипты следует воздержаться от деструкции и применять LLETZ.

Хотя глубина LLETZ в среднем 7 мм, у $2/3$ обследованных нами больных с CIN 2—3/CIS преимущественно в возрасте старше 35 лет первоначальная петлевая эксцизия оказалась недостаточной для излечения. Сходные данные получены Т. D. Tillmans и соавт. [7]. У 14,7% пациенток эта процедура оказалась несостоятельной и в плане диагностики из-за полиморфности эпителиальных повреждений и недооценки их в материале LLETZ, включая случаи микроинвазивного РШМ. У всех наряду с поражением остатка канала имелись повреждения в прилежащих криптах скрытой части зоны трансформации. У всех неполностью излеченных больных после конизации также имелось поражение крипт. Это свидетельствует о негативном влиянии вовлеченности крипт на эффективность лечения и диагностику максимально достигнутой степени неоплазии у больных с CIN и микроинвазивным РШМ.

Глубина залегания крипт в шейке от просвета канала составляет, по данным литературы, от 0,1 до 1,2 см [8], а глубина «вставания» неоплазированного эпителия в крипты при CIN — чаще всего от 1 до 5 мм [9]. Наш ана-

лиз распространения CIN в крипты по гистологическим срезам и расположения их по отношению к эктоцервиксу показал, что при поражении крипт на глубину от 6 до 12 мм (6,3% случаев) петлевая эксцизия, а возможно, и конизация будут недостаточными для полного излечения, особенно у больных со скрытой в канале зоной трансформации. Учитывая глубину вовлеченности крипт, архитектуру их расположения по отношению к экто- и эндоцервиксу, форму конуса, можно утверждать, что поражение крипт неоплазированным эпителием служит причиной неполного удаления CIN в верхних отделах конуса — в области эндоцервикального края, а также по латеральному краю резекции. На рис. 2 представлена кольпофотограмма, сделанная после эксцизии на глубину 10 мм с распространением неоплазированного эпителия по частично резецированной крипте на большую глубину. Наличие опухолевых клеток по краю резекции является неблагоприятным прогностическим фактором, в то время как их отсутствие свидетельствует об адекватности эксцизии [2; 3; 7].

Петлевая эксцизия оказалась недостаточной для излечения у 103 из 156 ($66 \pm 3,8\%$) пациенток, а конизация — только у 13 ($3,1 \pm 0,8\%$) из 416 больных с =CIN3/CIS и микрокарциномой РШМ.

Таблица 3

Вовлеченность крипт у больных моложе и старше 30 лет^а

Возраст, годы	Число больных	Средний возраст, годы	Вовлеченность крипт ^б	
			есть	нет
Моложе 30	183	26,8 ± 2,6	119 (65,0 ± 3,5)	64 (35,0 ± 3,5)
Старше 30	459	42,4 ± 9,9	370 (80,6 ± 1,9)	89 (19,4 ± 1,9)

^а Различия по вовлеченности крипт между группами моложе 30 лет и старше 30 лет статистически высоко значимы ($p < 0,00001$).

^б Представлены абсолютные значения, в скобках — доля больных со стандартной ошибкой доли, выраженные в процентах.

Учитывая глубину возможного распространения тяжелых повреждений эпителия в крипты, а также вероятность микроинвазии через базальную мембрану крипты [10], следует признать, что у больных с тяжелыми CIN 2—3/CIS старше 35 лет петлевая эксцизия очень часто является слишком поверхностным вмешательством, недостаточным ни для лечения, ни для установки окончательного диагноза. В этих случаях лучше выполнить конизацию шейки матки, поскольку она обеспечивает более глубокое иссечение зоны трансформации.

Причиной обнаружения опухолевых клеток в эндцервикальном латеральном крае резекции и неполной эксцизии часто является срез по пораженным криптам.

CIN в остатках крипт нельзя исключить даже при отсутствии опухолевых клеток по краю резекции, о чем свидетельствует опыт лечения 13 пациенток, у которых при таком гистологическом заключении было тем не менее диагностировано неполное излечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражение крипт нами обнаружено у 74,6% больных с тяжелой дисплазией и преинвазивным раком и практически у всех больных с микрокарциномой. По мере увеличения тяжести CIN растет и частота поражения крипт. С увеличением возраста пациентки увеличивается длительность персистенции ВПЧ, равно как и риск развития CIN тяжелой степени и инвазивного рака в скрытых участках зоны трансформации, в том числе в криптах. Чем старше больная, тем глубже поражение цервикального канала и крипт, тем больше риск неадекватности эксцизии и неполного излечения. Критическим в этом отношении является возраст старше 35 лет. Реже крипты вовлекаются при CIN1 и в возрасте моложе 30 лет. Глубина поражения крипт чаще всего не превышает 1—5 мм (93,7%), редко составляет 6—12 мм (6,3%), но с учетом их расположения от эктоцервикса до 2,9 см может служить причиной неполноценности эксцизионных вмешательств.

Поражение крипт может быть оценено в полной мере гистологически, но у больных с видимой зоной трансформации его можно обнаружить при кольпоскопии и до эксцизии. Прогностическая ценность положительного результата кольпоскопии при этом высока ($91,5 \pm 1,9\%$). Во избежание неадекватности диагностики и лечения при кольпоскопических признаках вовлеченности крипт и выявлении CIN2 в биоптате следует избегать лечения

деструктивными методами, а у больных старше 35 лет — предпочесть петлевой эксцизии конизацию. Остатки неоплазированного эпителия в криптах чаще наблюдаются у больных после LLETZ ($66,0 \pm 3,8\%$), значительно реже — после конизации ($3,1 \pm 0,8\%$).

Поражение крипт — неблагоприятный прогностический фактор, косвенным образом свидетельствует о давности персистенции ВПЧ ВКР и агрессивности течения CIN, служит причиной неполной эксцизии, наличия опухолевых клеток по краю резекции и рецидива.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fluhmann C. F. The cervix uteri and its diseases — Philadelphia: W. B. Saunders, 1961. — 510 p.
2. Prognostic factors of cervical high-grade squamous intraepithelial lesions treated by cold knife conization with negative margin / Meng Q. W., Qin Z. H., Mao Y., Zhao X. D. // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. — 2007. — Vol. 42, N 7. — P. 457—459.
3. Predictors and clinical significance of the positive cone margin in cervical intraepithelial neoplasia III patients / Sun X. G., Ma S. Q., Zhang J. X., Wu M. // Chin. Med. J. (Engl.). — 2009. — Vol. 122, N 4. — P. 367—372.
4. Predictors of recurrent dysplasia after a cervical loop electrocautery excision procedure for CIN-3: a study of margin, endocervical gland, and quadrant involvement / Livasy C. A., Maygarden S. J., Rajaratnam C. T., Novotny D. B. // Mod. Pathol. — 1999. — Vol. 12, N 3. — P. 233—238.
5. Histopathological study of the spreading neoplastic cells in cervical glands and surface epithelia in cervical intra-epithelial neoplasia and microinvasive squamous cell carcinoma: Ki-67 immunostaining is a useful marker for pathological diagnosis from the gland involvement site / Kimura M., Matsumoto T., Morizane T., Sonoue H., Ogishima D., Kinoshita K. // Pathol. Int. — 2006. — Vol. 56, N 8. — P. 428—433.
6. Predictive factors for residual disease in the uterine cervix after large loop excision of the transformation zone in patients with cervical intraepithelial neoplasia III / Hamontri S., Israngura N., Rochanawutanon M., Bullangpoti S., Tangtrakul S. // J. Med. Assoc. Thai. — 2010. — Vol. 93 (suppl. 2). — P. 74—80.
7. Preoperative predictors of positive margins after loop electrosurgical excisional procedure-Cone / Tillmanns T. D., Falkner C. A., Engle D. B., Wan J. Y., Mannel R. S., Walker J. L., Johnson G. A., McMeekin D. S., Zuna R., Gold M. A. // Gynecol. Oncol. — 2006. — Vol. 100, N 2. — P. 379—384.
8. Багшиш М. Кольпоскопия. — М.: Практика, 2008. — 339 с.
9. Chen X. D., Shi H. Y. Morphological observation of cone biopsy and hysterectomy specimens of high-grade cervical intraepithelial neoplasia // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. — 2008. — Vol. 43, N 6. — P. 429—432.
10. Al-Nafussi A. I., Monaghan H. Squamous carcinoma of the uterine cervix with CIN 3-like growth pattern: An under-diagnosed lesion // Int. J. Gynecol. Cancer. — 2000. — Vol. 10. — P. 95—99.

Поступила 22.07.2011

Lyubov Ivanovna Korolenkova¹, Valeria Dmitrievna Ermilova²

**CERVICAL GLAND INVOLVEMENT AS A NEGATIVE PROGNOSTIC FACTOR
IN PATIENTS WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA
AND MICROINVASIVE CANCER**

¹ MD, PhD, Senior Researcher, Outpatient Clinic, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

² MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Pathology Department, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

Address for correspondence: Korolenkova Lyubov Ivanovna, Outpatient Clinic, N. N. Blokhin RCRC RAMS,
24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF; e-mail: l.korolenkova@mail.ru

Analysis of 642 patients with CIN1—3/CIS and microinvasive cervical cancer discovered a high frequency of gland involvement ($75.2 \pm 1.7\%$). Gland involvement frequency correlated positively with neoplasia grade, age and time of human papillomavirus presence. Colposcopy showed gland involvement to have a high positive predictive value ($91.5 \pm 1.9\%$), but relatively low sensitivity ($64.8 \pm 2.8\%$) and negative predictive value ($46.2 \pm 3.6\%$). Depth of gland involvement was 1 to 5 mm in 93.7% and more than 6 mm in 6.3% of cases. Gland involvement appeared a reason for underdiagnosis of neoplasia grade in first pass LLETZ specimens and underresection of neoplastic epithelia in LLETZ and conization procedures ($66.0 \pm 3.8\%$ and $3.1 \pm 0.8\%$ of cases, respectively). The authors suggest that ablation should be avoided in cases with colposcopic signs of gland involvement and CIN2 by biopsy and prefer conization to LLETZ in patients above 35 years of age with poor colposcopy results. Cervical gland involvement is obviously a negative predictive factor in patients with CIN2—3 and microinvasive cervical cancer because its depth and location influence adequacy of conservative surgical procedures.

Key words: CIN, microinvasive cervical cancer, cervical glands, conization, LLETZ.